

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	増 澤 啓 太
論文審査担当者	主 査	内科学	福 永 興 壺	
先端医科学	佐 谷 秀 行	外科学	浅 村 尚 生	
病理学	坂 元 亨 宇			
学力確認担当者：			審査委員長：佐谷 秀行	
			試問日：2019年 7月25日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
<p>論文題名：Characterization of the efficacies of osimertinib and nazartinib against cells expressing clinically relevant epidermal growth factor receptor mutations (臨床重要なEGFR遺伝子変異に対するオシメルチニブ、ナザルチニブの有効性の検討)</p>				
<p>本研究では日本人の肺がんで最も多く変異の見られるEGFR遺伝子変異を有する細胞株を樹立し、相対的に稀なEGFR遺伝子変異を含めた個々のEGFR遺伝子変異に対するEGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) の薬剤感受性を明らかにした。</p> <p>審査ではEGFR遺伝子変異は頻度の多い変異に稀な変異が重複する事が実臨床であると問われ、約20%で重複変異が存在しこれらが薬剤感受性に寄与する事が報告されていると回答された。次に本研究を今後どのように臨床応用していくのかについて問われた。次世代シーケンサーによる網羅的解析が実用化されると、多くの稀なEGFR遺伝子変異も同定される事が予想され、その機能解明は今後臨床重要な課題であると回答された。また本研究は細胞株のみのデータであり、<i>in vivo</i>の実験を行わなかった理由を問われた。EGFR遺伝子変異を導入したBa/F3 細胞を用いたXenograftモデルを試みたが、マウスへの生着効率の問題や転移能が高く早期にマウスが死亡してしまう為、<i>in vivo</i>での検証が困難であったと回答された。一方で本研究の報告後、共著者として関わった論文においてEGFR exon 20挿入型遺伝子変異を有する患者から樹立したPatient derived xenograftモデルにおけるosimertinibの有効性・安全性を報告したと回答された。次に耐性遺伝子変異EGFR T790Mの発生機序について問われ、これに対し2次変異または治療前からのマイナークローン由来の変異の報告があると回答された。今後のEGFR遺伝子変異の治療戦略として異なるEGFR-TKIの併用療法の可能性について問われた。2次変異を予防する為に併用療法は期待されるが、合併症の間質性肺炎など安全性についての検討が必要であると回答された。さらに第3世代EGFR-TKIが野生型EGFRに対する阻害活性を有さない理由に対し、第1, 2世代EGFR-TKIとは異なる構造的特徴（ピリミジン骨格）が原因であると回答された。またEGFR遺伝子野生型及び変異を導入したBa/F3細胞の培養法について問われた。遺伝子変異を導入したBa/F3細胞はIL-3を除去後も培養が可能であった一方で、野生型を導入したBa/F3細胞はIL-3依存性であり、リガンドであるEGF添加によりIL-3の除去が可能であったと回答された。</p> <p>最後に昨年度履修審査された研究内容と異なる内容を学位論文として申請した経緯を問われた。大学院入学後、2つのプロジェクトを研究しており、先に論文化された本プロジェクトを学位論文として申請したと回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残すものの、稀な遺伝子変異を含めたEGFR遺伝子変異に対する第3世代EGFR-TKIの薬剤感受性を明らかにした点において有意義な研究であると評価された。</p>				